

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Inflamasi adalah respon terhadap cedera jaringan dan infeksi. Proses inflamasi merupakan suatu mekanisme perlindungan, pada proses ini tubuh berusaha untuk menetralkan dan memusnahkan agen-agen yang berbahaya pada tempat cedera dan untuk mempersiapkan keadaan untuk perbaikan jaringan. Lima ciri khas dari inflamasi, dikenal sebagai tanda-tanda utama inflamasi, adalah kemerahan, panas, pembengkakan (edema), nyeri dan hilangnya fungsi (Kee dan Hayes, 1996). Inflamasi atau peradangan dapat terjadi pada kondisi hiperurisemia jika terbentuk kristal-kristal monosodium urat monohidrat pada sendi-sendi dan jaringan sekitarnya. Kristal-kristal asam urat memicu respon fagositik oleh leukosit, sehingga leukosit memakan kristal-kristal urat dan memicu mekanisme respon peradangan lainnya (Price and Wilson, 2005).

Daun salam mengandung saponin, triterpen, flavonoid, tanin, dan alkaloid (Soedarsono dkk., 2002). Menurut Muflihat (2008) *cit Schemeda et al.*, (1987) salam (*Eugenia polyantha* Wight.) mengandung flavonoid golongan kuersetin, mirisetin, dan mirisetin. Ekstrak air daun salam terbukti menghambat pembentukan radang yang diinduksi karagenin 1% secara subplantar sebesar 32,26% dengan dosis 100mg/kgBB (Sugarlina dkk., 2001). Kuersetin dapat menghambat COX-2 (Cheong dkk, 2004). Kuersetin memiliki sifat antihistamin, dengan mencegah pelepasan histamin dari sel mast lambung, menghambat pompa proton H^+ / K^+ lambung dan mengurangi sekresi asam lambung. Selain dapat melindungi mukosa lambung dalam induksi model akut ulkus, bila diberikan dalam kondisi kronis, kuersetin juga mendukung penyembuhan ulkus lambung yang diinduksi oleh asam asetat pada model ulkus kronis (Mota *et al.*, 2009).

Ekstrak etanol daun tempuyung (*Sonchus arvensis* L.) telah diteliti kandungan kimia dan efek antiinflamasi pada tikus putih dengan penginduksi

karagenin 1%. Ekstrak etanol daun tempuyung dosis 50 mg/kg bb, 100 mg/kg bb dan 200mg/kg bb menunjukkan daya antiinflamasi sebesar 41,40%, 70,16% dan 78,25%. Hasil pemeriksaan kandungan kimia menunjukkan adanya senyawa flavonoida, glikosida, steroida atau triterpenoida (Lumbanraja, 2009). Tempuyung mengandung senyawa Lipida (*diacylgalactosylglycerol: monoacylgalactosyl glycerol* dan *diacyl digalactocyl glycerol*), golongan flavonoid: flavon (*Apigenin-7-glycoside*, *Luteolin-7glucosyde*, *luteolin-7-glucoronide*, *Luteolin-7-rutinoside* dan *Aesculetin* (suatu golongan senyawa kumarin) (Sudarsono dkk, 1996). Luteolin dilaporkan dapat menginhibisi leukotrien, prostaglandin D2, sitokin seperti IL-6 dan tumor nekrosis faktor alfa (TNF- α) pada mast sel manusia (Alexandrakis *et al.*, 2003). Luteolin juga memiliki aktivitas antiinflamasi dengan menghambat enzim untuk mensintesis *thromboxane B2* dan *leukotriene B4* (Odontuya dkk, 2005).

Daun salam mengandung kuersetin yang dapat menghambat COX-2 (Cheong dkk, 2004) yang berperan dalam proses peradangan. Kuersetin juga dapat melindungi mukosa lambung (Mota *et al.*, 2009). Dari hasil penelitian Sugarlini dkk, (2001) ekstrak air daun salam terbukti dapat menginhibisi pembentukan radang. Ekstrak etanol daun tempuyung terbukti memiliki efek antiinflamasi (Lumbanraja, 2009). Kombinasi ekstrak salam dengan tempuyung 100mg/kgBB mempunyai aktivitas setara dengan alluporinol 10mg/kgBB dalam menurunkan kadar asam urat pada mencit putih jantan galur swiss yang diinduksi kalium oksonat 250mg/kgBB (Mahmud, 2010). Kombinasi ekstrak salam dengan tempuyung terlihat mempunyai efek pada pengobatan hiperurisemia yang dapat terjadi inflamasi dan kedua ekstrak tunggal tersebut terbukti memiliki aktivitas antiinflamasi.

Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian untuk mengetahui apakah kombinasi ekstrak air daun salam dengan tempuyung mampu meningkatkan aktivitas antiinflamasi apabila dibandingkan dengan sediaan tunggal salam dan tunggal tempuyung pada tikus yang telah diinduksi karagenin 1%. Hasil penelitian yang diperoleh dapat digunakan sebagai informasi dalam penggunaan bahan alami yang mempunyai aktivitas antiinflamasi.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan uraian pada latar belakang maka permasalahan yang muncul adalah apakah kombinasi ekstrak daun salam (*Eugenia polyantha* Wight.) dengan tempuyung (*Sonchus arvensis* L.) dapat meningkatkan efek antiinflamasi pada tikus yang telah diinduksi dengan karagenin 1%.

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek antiinflamasi kombinasi ekstrak daun salam (*Eugenia polyantha* Wight.) dengan tempuyung (*Sonchus arvensis* L.) pada tikus yang telah diinduksi dengan karagenin 1%.

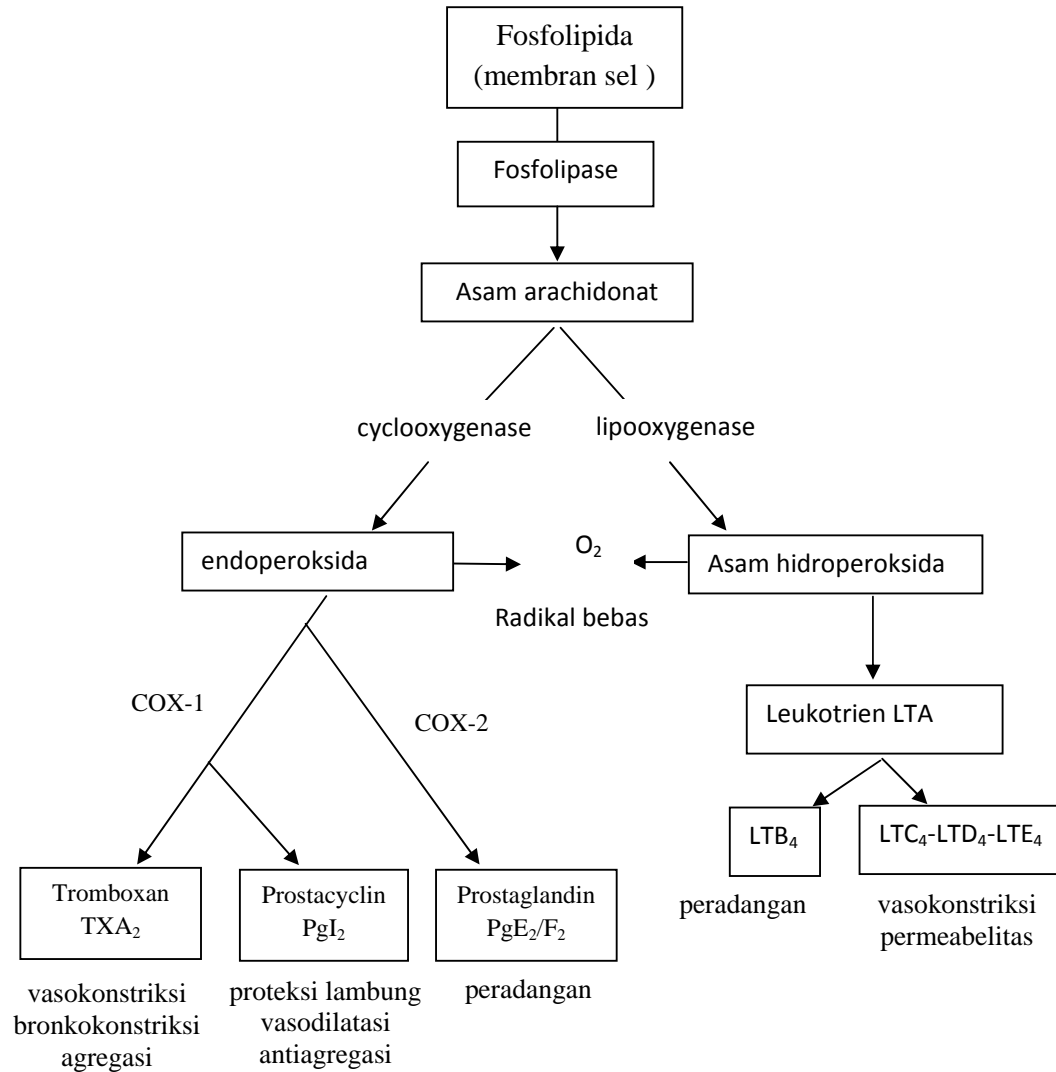
D. Tinjauan Pustaka

1. Inflamasi

Inflamasi adalah respon terhadap cedera jaringan dan infeksi. Ketika proses inflamasi berlangsung, terjadi reaksi vaskuler di mana cairan, elemen-elemen darah, sel darah putih (leukosit), dan mediator kimia berkumpul pada tempat cedera jaringan atau infeksi. Proses inflamasi merupakan suatu mekanisme perlindungan dimana tubuh berusaha untuk menetralkan dan membasmi agen-agen yang berbahaya pada tempat cedera dan untuk mempersiapkan keadaan untuk perbaikan jaringan. Lima ciri khas dari inflamasi, dikenal sebagai tanda-tanda utama inflamasi, adalah kemerahan, panas, pembengkakan (edema), nyeri dan hilangnya fungsi. Dua tahap inflamasi adalah tahap vaskular yang terjadi 10-15 menit setelah terjadinya cedera dan tahap lambat. Tahap vaskular berkaitan dengan vasodilatasi dan bertambahnya permeabilitas kapiler di mana substansi darah dan cairan meninggalkan plasma dan pergi menuju tempat cedera. Tahap lambat terjadi ketika leukosit menginfiltrasi jaringan inflamasi (Kee dan Hayes, 1996).

Berbagai mediator kimia dilepaskan selama proses inflamasi. Prostaglandin yang telah berhasil diisolasi dari eksudat pada tempat inflamasi adalah salah satu diantaranya. Prostaglandin (mediator kimia) mempunyai banyak efeknya, termasuk di antaranya adalah vasodilatasi, relaksasi otot polos, meningkatnya

permeabilitas kapiler, dan sensitisasi sel-sel saraf terhadap nyeri (Kee dan Hayes, 1996). Prostaglandin maupun leukotrien bertanggung jawab bagi sebagian besar dari gejala peradangan dan nyeri.



Gambar 1. Pembentukan mediator radang (Tjay dan Raharja, 2002)

Siklooksigenase (COX) terdiri dari dua isoenzim, yaitu COX-1 dan COX-2. Enzim COX-1 berperan pada pemeliharaan fungsi ginjal, homeostasis vaskular dan melindungi lambung dengan jalan membentuk bikarbonat dan lendir, serta menghambat produksi asam. COX-2 dalam keadaan normal tidak terdapat di

jaringan, tetapi dibentuk oleh sel-sel radang selama proses peradangan. Kadarnya dalam sel meningkat sampai 80 kali. Leukotrien merupakan mediator radang dan nyeri yang meningkatkan hiperreaktivitas bronki dan permeabilitas pembuluh paru dengan menimbulkan edema (gambar 1) (Tjay dan Rahardja, 2002). Peradangan dapat terjadi pada hiperurisemia (gout). Masalah akan timbul jika terbentuk kristal-kristal monosodium urat monohidrat pada sendi-sendi dan jaringan sekitarnya. Kristal-kristal berbentuk seperti jarum ini mengakibatkan reaksi peradangan yang jika berlanjut akan menimbulkan nyeri hebat (Price and wilson, 2005).

2. Tanaman Salam (*Eugenia polyantha* Wight.), Tempuyung (*Sonchus arvensis* L.) dan Kombinasi.

a. Tanaman salam

Tanaman salam termasuk *division spermatophyta, subdivisio angiospermae, class dicotyledoneae, ordo myrtales, familia myrtaceae, genus syzygium, species Syzygium polyanthum* (Wight) Walp (Backer and Van Den Brink, 1965).

Daun salam mengandung saponin, triterpen, flavonoid, tanin, dan alkaloid (Sudarsono dkk, 2002). Telah diisolasi senyawa flavonoid dari daun salam, pemisahan dan pemurnian dilakukan dengan kromatografi kolom secara elusi bergradien dan (KKt) dua arah menunjukkan bahwa senyawa hasil isolasi adalah suatu aglikon flavonoid. Berdasarkan uji karakterisasi struktur dengan spektroskopi ultraviolet didapatkan hasil isolasi yang merupakan senyawa flavonoid golongan flavon (Hermansyah, 2008). Infusa daun salam pada dosis 5,0 g/kg BB dan ekstrak etanol daun salam pada dosis 420 mg/kgBB mampu menurunkan kadar asam urat dalam serum darah mencit putih jantan yang hasilnya setara dengan allopurinol dosis 10mg/kgB (Ma'rufah, 2007).

b. Tanaman tempuyung

Tanaman tempuyung termasuk *ordo asterales, familia asteraceae, genus sonchus, species Sonchus arvensis* L (Tjirtosoepomo, 1991). Tempuyung memiliki nama daerah yaitu: lempung, jombang, galibug, rayana (sunda), tempuyung (jawa) (Sulaksana dkk., 2004).

Daun tempuyung memiliki kandungan kimia berupa ion-ion mineral, seperti silika; kalium; magnesium; natrium; dan senyawa organik, seperti flavonoid (*kaempferol*, *luteolin-7-O-glukosida*, dan *apigenin-7-O-glukosida*), kumarin (*skepoletin*), taraksasterol, inositol, serta asam fenolat (sinamat, kumarat, vanilat) (winarto, 2004). Ekstrak etanol daun tempuyung telah diteliti kandungan kimia dan efek antiinflamasi pada tikus putih dengan penginduksi karagenin 1%. Ekstrak etanol daun tempuyung dosis 50 mg/kg bb, 100 mg/kg bb dan 200mg/kg bb menunjukkan daya antiinflamasi sebesar 41,40%, 70,16% dan 78,25%. Hasil pemeriksaan kandungan kimia menunjukkan adanya senyawa flavonoida, glikosida, steroida atau triterpenoida (Lumbanraja, 2009).

c. Kombinasi

Produk kombinasi merupakan produk yang mengandung dua atau lebih unsur obat dalam satu unit sediaan. Apabila hanya obat tunggal mungkin hanya memenuhi kebutuhan terapisnya saja tanpa meningkatkan efektivitasnya. Kelebihan dalam pemakaian obat kombinasi antara lain kemungkinan bertambahnya kepatuhan pasien pada pengaturan pengobatan dan lebih memudahkan serta lebih murah daripada bila tiap-tiap ramuan obat diberikan terpisah tapi bersamaan pemakaiannya (Ansel, 1989). Ekstrak air daun salam terbukti menghambat pembentukan radang (Sugarlini, 2001) dan menurut Muflihat (2008) *cit* Schemeda *et al.*, (1987) salam mengandung flavonoid golongan kuersetin, mirisetin, dan mirisetin. Kuersetin dapat menghambat COX-2 (Cheong dkk, 2004), melindungi mukosa lambung dalam induksi model akut ulkus dan mendukung penyembuhan ulkus lambung pada model ulkus kronis (Mota *et al.*, 2009). Tempuyung mengandung senyawa Lipida (*diacylgalactosylglycerol*: *monoacylgalactosyl glycerol* dan *diacyl digalactocyl glycerol*), golongan flavonoid: flavon (*Apigenin-7-glycoside*, *Luteolin-7glucosyde*, *luteolin-7-glucoronide*, *Luteolin-7-rutinoside* dan *Aesculetin* (suatu golongan senyawa kumarin) (Sudarsono dkk., 1996). Luteolin dilaporkan dapat menghambat leukotrien, prostaglandin D2, sitokin seperti IL-6, tumor nekrosis faktor alfa (TNF- α) pada mast sel manusia (Alexandrakis *et al.*, 2003) dan memiliki

aktivitas antiinflamasi dengan menghambat enzim untuk mensintesis *thromboxane B2* dan *leukotriene B4* (Odontuya dkk, 2005).

3. Diklofenak

Diklofenak merupakan derivat-fenilasetat yang termasuk NSAID yang terkuat daya antiradanganya dengan efek samping yang kurang kuat dibandingkan dengan obat lainnya (indometasin, piroxicam) (Tjay dan Rahardja, 2002). Selain itu, diklofenak tampak menurunkan konsentrasi intrasel arakidonat bebas dalam leukosit, mungkin dengan mengubah pelepasan atau pengambilan asam lemak tersebut. Diklofenak dibsorbsi dengan cepat dan sempurna setelah pemberian oral, konsentrasi puncaknya dalam plasma tercapai 2 sampai 3 jam. Pemberian bersama dengan makanan memperlambat laju absorpsi tetapi tidak mengubah jumlah yang diabsorpsi. Ada efek lintas lintas pertama yang bermakna, sehingga hanya sekitar 50% diklofenak yang tersedia secara sistemik. Obat ini banyak yang terikat pada protein plasma (99%), dan waktu paruhnya dalam plasma 1 sampai 2 jam. (Robert and morrow, 2001).

4. Karagenin

Karagenin merupakan ekstrak karbohidrat yang tersusun atas unit sulfat galaktosa berasal dari rumput laut kelas *Rhodophyceae*. Tiga jenis karagenin yang digunakan yaitu iota, kappa, dan lambda karagenin yang mempunyai sedikit perbedaan pada struktur dan derajat sulfat (Minich, 2003). Suntikan karagenin pada telapak kaki tikus merupakan model umum untuk penelitian inflamasi dan nyeri inflamasi. Karagenin menyebabkan edema, suatu peningkatan volume telapak kaki, memperburuk sensitifitas terhadap suhu dan rangsangan mekanis yang dikenal sebagai hiperalgesia (Nantel *et al.*, 1999).

E. Landasan Teori

Infusa daun salam dosis 1,25 g/kgBB, 2,5 g/kgBB, dan 5,0 g/kgBB mampu menurunkan kadar asam urat darah mencit putih jantan yang diinduksi kalium oksonat dosis 300mg/kgBB berturut-turut sebesar 79,98%, 112,27%, dan 112,75% (Ariyanti dkk., 2007). Ekstrak air daun salam terbukti menghibisi radang sebesar 32,26% pada dosis 100mg/kgBB (Sugarlini dkk., 2001). Infusa

salam dengan konsentrasi 200% paling efektif sebagai antiinflamasi, jadi konsentrasi ini merupakan konsentrasi terbaik dan tepat untuk pengobatan (Ietje *et al.*, 2007). Efek lain dari kuersetin adalah aktivitasnya dalam menghambat COX-2 (Cheong dkk, 2004). Menurut Muflihat (2008) *cit* Schemeda *et al.*, (1987) salam mengandung flavonoid golongan kuersetin, mirisitin, dan mirisetin. Infusa daun salam pada dosis 5,0 g/kg BB dan ekstrak etanol daun salam pada dosis 420 mg/kgBB mampu menurunkan kadar asam urat dalam serum darah mencit putih jantan yang hasilnya setara dengan allopurinol dosis 10mg/kgBB (Ma'rufah, 2007).

Ekstrak etanol daun tempuyung mampu menghambat pembentukan radang yang diakibatkan oleh karagenin. Hal ini disebabkan ekstrak etanol daun tempuyung mengandung steroida dan flavonoida yang diketahui mampu menghambat pembentukan radang. Ekstrak etanol daun tempuyung dosis 200mg/kg BB mempunyai daya antiinflamasi setara dengan indometasin 10mg/kgBB (Lumbanraja, 2009). Tempuyung mengandung *luteolin* yang dilaporkan dapat menghambat leukotrien, prostaglandin D2, dan sitokin seperti IL-6 dan tumor nekrosis faktor alfa (TNF- α) pada sel mast manusia (Alexandrakis *et al.*, 2003). *Luteolin* juga memiliki aktivitas antiinflamasi dengan menghambat enzim untuk mensintesis *thromboxane B2* dan *leukotriene B4* (Odontuya dkk, 2005).

F. Hipotesis

Kombinasi ekstrak daun salam (*Eugenia polyantha* Wight.) dengan tempuyung (*Sonchus arvensis* L.) mampu meningkatkan efek antiinflamasi pada tikus yang telah diinduksi dengan karagenin 1%.